

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2024 年 2 月 1 日 (01.02.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/022282 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 31/4545 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/108855

(22) 国际申请日: 2023 年 7 月 24 日 (24.07.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202210875942.9 2022年7月25日 (25.07.2022) CN

(71) 申请人: 正大天晴药业集团股份有限公司 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。

(72) 发明人: 苏楠(SU, Nan); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。汪荣亮(WANG, Rongliang); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。贾佼佼(JIA, Jiaojiao); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。马雷雷(MA, Leilei); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。

(74) 代理人: 北京林达刘知识产权代理事务所(普通合伙) (LINDA LIU & PARTNERS); 中国北京市东城区北三环东路36号北京环球贸易中心C座16层, Beijing 100013 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN,

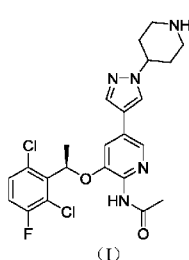
MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: USE OF PYRIDYLAMINE COMPOUND IN SPECIFIC ROS1 GENE FUSION NON-SMALL CELL LUNG CANCER

(54) 发明名称: 吡啶胺化合物在特定ROS1基因融合的非小细胞肺癌中的应用



(57) Abstract: The present application provides use of a pyridylamine compound in specific ROS1 gene fusion non-small cell lung cancer. Specifically, the present application relates to use of a compound represented by formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the preparation of a medicament for treating specific ROS1 gene fusion non-small cell lung cancer.

(57) 摘要: 本申请提供了一种吡啶胺化合物在特定ROS1基因融合的非小细胞肺癌中的应用。具体而言, 本申请涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗特定ROS1基因融合非小细胞肺癌的药物中的用途。

WO 2024/022282 A1

吡啶胺化合物在特定 *ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌中的应用

相关申请的引用

本申请要求于 2022 年 07 月 25 日向中华人民共和国国家知识产权局提交的第 202210875942.9 号中国专利申请的优先权和权益，在此将其全部内容以援引的方式整体并入文本中。

技术领域

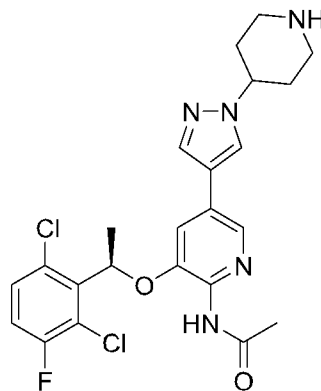
本申请属于医药领域，涉及一种吡啶胺化合物在特定 *ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌中的应用。

背景技术

肺癌是起源于支气管上皮细胞的肺恶性肿瘤，依病理形态可分为非小细胞肺癌（NSCLC）和小细胞肺癌（SCLC）。其中，非小细胞肺癌约占 85%，是肺癌的主要病理类型。随着癌症分子机制研究的逐渐深入，NSCLC 的治疗模式开始侧重于针对驱动基因的个体化治疗。

ROS1 是 NSCLC 重要的驱动基因，*ROS1* 基因发生融合后，激活胞内酪氨酸激酶结构域，使得下游 JAK/STAT、PI3K/AKT、RAS/MAPK 等多条信号通路活化，进而引起肿瘤的发生。

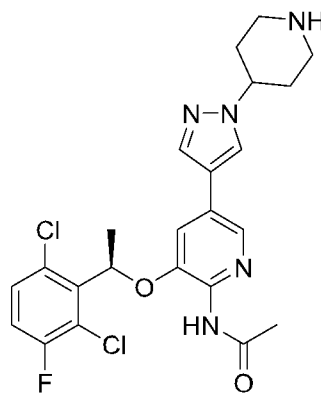
WO2020233710A1 公开了式（I）所示的一种吡啶胺化合物及其药物组合物在 *ROS1* 阳性非小细胞肺癌中的应用，



式（I）

发明概述

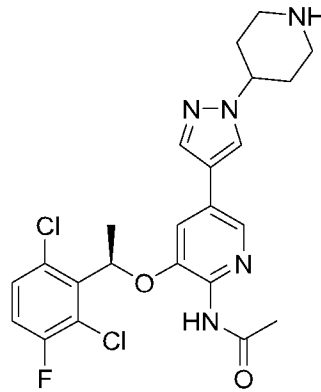
本申请提供了式（I）化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗 *ROS1* 基因融合非小细胞肺癌的药物中的用途，所述 *ROS1* 基因融合选自 *CD74-ROS1* 基因融合、*EZR-ROS1* 基因融合、*SDC4-ROS1* 基因融合、*SLC34A2-ROS1* 基因融合、*TPM3-ROS1* 基因融合、*GOPC-ROS1* 基因融合、*FIG-ROS1* 基因融合、*CCDC6-ROS1* 基因融合、*KDEL2-ROS1* 基因融合、*LRIG3-ROS1* 基因融合中的一种或几种，



式（I）

发明内容

本申请提供了式（I）化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗 *ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌的药物中的用途，所述 *ROS1* 基因融合选自 *CD74-ROS1* 基因融合、*EZR-ROS1* 基因融合、*SDC4-ROS1* 基因融合、*SLC34A2-ROS1* 基因融合、*TPM3-ROS1* 基因融合、*GOPC-ROS1* 基因融合、*FIG-ROS1* 基因融合、*CCDC6-ROS1* 基因融合、*KDEL2-ROS1* 基因融合、*TGFBR1-ROS1* 基因融合、*LRIG3-ROS1* 基因融合中的一种或几种，



式 (I)

另一方面, 本申请提供了一种治疗 *ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌的方法, 包括对需要该治疗的受试者, 给予治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 所述 *ROS1* 基因融合选自 *CD74-ROS1* 基因融合、*EZR-ROS1* 基因融合、*SDC4-ROS1* 基因融合、*SLC34A2-ROS1* 基因融合、*TPM3-ROS1* 基因融合、*GOPC-ROS1* 基因融合、*FIG-ROS1* 基因融合、*CCDC6-ROS1* 基因融合、*KDEL2-ROS1* 基因融合、*TGFBR1-ROS1* 基因融合、*LRIG3-ROS1* 基因融合中的一种或几种。

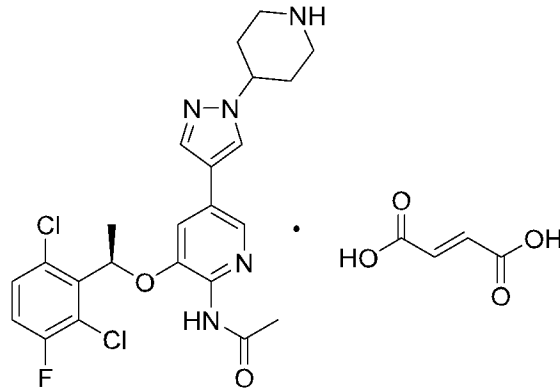
另一方面, 本申请提供式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐在治疗 *ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌中的用途, 所述 *ROS1* 基因融合选自 *CD74-ROS1* 基因融合、*EZR-ROS1* 基因融合、*SDC4-ROS1* 基因融合、*SLC34A2-ROS1* 基因融合、*TPM3-ROS1* 基因融合、*GOPC-ROS1* 基因融合、*FIG-ROS1* 基因融合、*CCDC6-ROS1* 基因融合、*KDEL2-ROS1* 基因融合、*TGFBR1-ROS1* 基因融合、*LRIG3-ROS1* 基因融合中的一种或几种。

另一方面, 本申请提供用于治疗 *ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 所述 *ROS1* 基因融合选自 *CD74-ROS1* 基因融合、*EZR-ROS1* 基因融合、*SDC4-ROS1* 基因融合、*SLC34A2-ROS1* 基因融合、*TPM3-ROS1* 基因融合、*GOPC-ROS1* 基因融合、*FIG-ROS1* 基因融合、*CCDC6-ROS1* 基因融合、*KDEL2-ROS1* 基因融合、*TGFBR1-ROS1* 基因融合、*LRIG3-ROS1* 基因融合中的一种或几种。

式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐

在一些实施方案中, 所述式 (I) 化合物药学上可接受的盐为式 (I) 化合物的富马酸盐。

在一些实施方案中, 所述式 (I) 化合物药学上可接受的盐为式 (II) 化合物,



式 (II)

ROS1 基因融合的非小细胞肺癌

在一些实施方案中, 所述 *ROS1* 基因融合选自 *CD74-ROS1* 基因融合、*EZR-ROS1* 基因融合、*SDC4-ROS1* 基因融合、*SLC34A2-ROS1* 基因融合、*TPM3-ROS1* 基因融合、*GOPC-ROS1* 基因融合、*FIG-ROS1* 基因融合、*TGFBR1-ROS1* 基因融合、*LRIG3-ROS1* 基因融合中的一种或几种。

在一些实施方案中, 所述 *ROS1* 基因融合选自 *CD74-ROS1* 基因融合、*SDC4-ROS1* 基因融合、*SLC34A2-ROS1* 基因融合、*EZR-ROS1* 基因融合、*TPM3-ROS1* 基因融合、*EZR/TGFBR1-ROS1* 基因融合、*EZR/SLC34A2-ROS1* 基因融合或 *TPM3/LRIG3/GOPC-ROS1* 基因融合。

在一些实施方案中, 所述 *ROS1* 基因融合选自 *CD74-ROS1* 基因融合、*SDC4-ROS1* 基因融合、*SLC34A2-ROS1* 基因融合、*EZR-ROS1* 基因融合、*TPM3-ROS1* 基因融合中的一种或几种。

在一些实施方案中, 所述 *ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌是 *ROS1* 基因融合的局部晚期或转移性非小细胞肺癌。

在一些实施方案中,所述 *ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌是 *ROS1* 基因融合的脑转移性非小细胞肺癌。
在一些实施方案中,所述 *ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌是 *ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌非鳞癌。
在一些实施方案中,所述 *ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌是 *ROS1* 基因融合的肺腺癌。
在一些实施方案中,所述 *ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌是 *ROS1* 基因融合的局部晚期或转移性肺腺癌。

在一些实施方案中,所述 *ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌的临床分期为 III 期或 IV 期。
在一些实施方案中,患有所述 *ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌的患者未接受过治疗。
在一些实施方案中,患有所述 *ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌的患者未接受过 *ROS1* 抑制剂治疗。
在一些实施方案中,患有所述 *ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌的患者已接受过一种或两种以上在先治疗方案的治疗。在一些实施方案中,患有所述 *ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌的患者未接受或已接受过一种、两种、三种、四种、或五种在先治疗方案的治疗。
在一些实施方案中,所述在先治疗方案包括癌症根治术治疗、放射治疗或抗肿瘤药物治疗。
在一些实施方案中,患有所述 *ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌的患者既往接受过抗肿瘤药物治疗。
在一些实施方案中,患有所述 *ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌的患者为 EGFR 阴性患者。

CD74-ROS1 基因融合的非小细胞肺癌

在一些实施方案中,所述 *ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌是 *CD74-ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌。
在一些实施方案中,所述 *ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌是 *CD74-ROS1* 基因融合的局部晚期或转移性非小细胞肺癌。
在一些实施方案中,所述 *ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌是 *CD74-ROS1* 基因融合的脑转移性非小细胞肺癌。
在一些实施方案中,所述 *ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌是 *CD74-ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌非鳞癌。
在一些实施方案中,所述 *ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌是 *CD74-ROS1* 基因融合的肺腺癌。
在一些实施方案中,所述 *ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌是 *CD74-ROS1* 基因融合的局部晚期或转移性肺腺癌。
在一些实施方案中,所述 *CD74-ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌的临床分期为 III 期或 IV 期。
在一些实施方案中,患有所述 *CD74-ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌的患者未接受过治疗。
在一些实施方案中,患有所述 *CD74-ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌的患者未接受过 *ROS1* 抑制剂治疗。
在一些实施方案中,患有所述 *CD74-ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌的患者已接受过一种或两种以上在先治疗方案的治疗。在一些实施方案中,患有所述 *CD74-ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌的患者未接受或已接受过一种、两种、三种、四种、或五种在先治疗方案的治疗。
在一些实施方案中,所述在先治疗方案包括癌症根治术治疗、放射治疗或抗肿瘤药物治疗。
在一些实施方案中,患有所述 *CD74-ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌的患者既往接受过抗肿瘤药物治疗。

抗肿瘤药物治疗

在一些实施方案中,所述抗肿瘤药物治疗选自单药化疗或双药化疗,任选地与贝伐珠单抗联合治疗。
在一些实施方案中,所述双药化疗的药物包含铂类药物(例如顺铂、卡铂、奈达铂)。
在一些实施方案中,所述单药化疗或双药化疗的药物选自顺铂、卡铂、奈达铂、长春瑞滨、紫杉醇、白蛋白紫杉醇、紫杉醇脂质体、吉西他滨、多西他赛、培美曲塞或依托泊苷。
在一些实施方案中,所述抗肿瘤药物选自顺铂、卡铂、奈达铂、长春瑞滨、紫杉醇、白蛋白紫杉醇、紫杉醇脂质体、吉西他滨、多西他赛、培美曲塞、依托泊苷、阿替利珠单抗、度伐利尤单抗、纳武利尤单抗、舒格利单抗、贝伐珠单抗、信迪利单抗、Amivantamab、帕博利珠单抗、卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗、特瑞普利单抗、伊匹木单抗、奥希替尼、埃克替尼、吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、达可替尼、阿美替尼、阿帕替尼、伏美替尼、安罗替尼、Mobocertinib、阿来替尼、恩沙替尼、达拉非尼、曲美替尼、Larotrectinib、Capmatinib、Tepotinib、Selpercatinib、赛沃替尼、普拉替尼、Sotorasib、吡咯替尼、血管内皮抑制素中的一种或几种的联合。
在一些实施方案中,所述抗肿瘤药物治疗选自如下化疗方案:依托泊苷+顺铂/卡铂、长春瑞滨+顺铂、紫杉醇+顺铂/卡铂、白蛋白紫杉醇+顺铂/卡铂、紫杉醇脂质体+顺铂/卡铂、吉西他滨+顺铂/卡铂、多西他赛+顺铂/卡铂、培美曲塞+顺铂/卡铂、多西他赛或培美曲塞。
在一些实施方案中,所述抗肿瘤药物治疗选自如下化疗方案:长春瑞滨+顺铂、紫杉醇+顺铂/卡铂、

白蛋白紫杉醇+顺铂/卡铂、紫杉醇脂质体+顺铂/卡铂、吉西他滨+顺铂/卡铂、多西他赛+顺铂/卡铂、培美曲塞+顺铂/卡铂、多西他赛或培美曲塞。

在一些实施方案中，所述抗肿瘤药物治疗选自如下化疗方案：AC 方案、EP 方案、NP 方案、PC 方案、PP 方案、nab-PP 方案、LP 方案、GP 方案、DP 方案或 AP 方案。上述化疗方案的具体方案参见 CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南（2022 年版）。

在一些实施方案中，所述抗肿瘤药物治疗选自如下化疗方案：AC 方案、AP 方案、EP 方案、PC 方案或 DP 方案。上述化疗方案的具体方案参见 CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南（2022 年版）。

在一些实施方案中，所述抗肿瘤药物治疗选自如下化疗方案：NP 方案、PP 方案、nab-PP 方案、LP 方案、GP 方案、DP 方案或 AP 方案。上述化疗方案的具体方案参见 CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南（2022 年版）。

在一些实施方案中，所述抗肿瘤药物治疗选自如下化疗方案：多西他赛或培美曲塞。

在一些实施方案中，所述抗肿瘤药物治疗选自以下免疫治疗用药方案：纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、阿替利珠单抗、替雷利珠单抗、信迪利单抗、帕博利珠单抗+卡铂+培美曲塞、帕博利珠单抗+卡铂+紫杉醇/白蛋白紫杉醇、卡瑞利珠单抗+卡铂+培美曲塞、卡瑞利珠单抗+卡铂+紫杉醇、信迪利单抗+顺铂/卡铂+培美曲塞、信迪利单抗+顺铂/卡铂+吉西他滨、替雷利珠单抗+顺铂/卡铂+培美曲塞、替雷利珠单抗+卡铂+紫杉醇/白蛋白紫杉醇、阿替利珠单抗+贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇、阿替利珠单抗+顺铂/卡铂+培美曲塞、舒格利单抗+卡铂+培美曲塞或舒格利单抗+卡铂+紫杉醇。上述免疫治疗用药方案的具体方案参见 CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南（2022 年版）。

在一些实施方案中，所述抗肿瘤药物治疗选自以下靶向药物治疗：奥希替尼、埃克替尼、吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、达可替尼、阿美替尼、阿帕替尼、伏美替尼、安罗替尼、Mobocertinib、阿来替尼、恩沙替尼、达拉非尼、曲美替尼、Larotrectinib、Capmatinib、Tepotinib、Selpercatinib、赛沃替尼、普拉替尼、Sotorasib 或吡咯替尼。

施用方式

本申请中，式 (I) 化合物药学上可接受的盐的剂量或质量以式 (I) 化合物计。

在一些实施方案中，所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的剂量为 50 mg~1000 mg/天。在一些实施方案中，所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的剂量为 200~800 mg/天。在一些实施方案中，所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的剂量为 500 mg/天。在一些实施方案中，所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的剂量为每次 250mg，每日两次。在一些实施方案中，所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的剂量为 600mg/天。在一些实施方案中，所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的剂量为每次 300mg，每日两次。在一些实施方案中，所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的剂量为 400mg/天。在一些实施方案中，所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的剂量为每次 200mg，每日两次。

在一些实施方案中，式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐可以每日给药一次或多次。在一些实施方案中，式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐每日给药两次。

在一些实施方案中，所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的给药周期为 28 天。

在一些实施方案中，所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐每日给药两次，连续给药 28 天。

在一些实施方案中，本申请式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐是作为单一活性剂使用。

在一些实施方案中，本申请式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐可以是包含治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

在一些实施方案中，所述药物组合物为单位剂量药物组合物。在一些实施方案中，所述单位剂量药物组合物包含 10mg~300mg 的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，所述单位剂量药物组合物包含 25mg~200mg 的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，所述单位剂量药物组合物包含 50mg~150mg 的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，所述单位剂量药物组合物包含 50mg、100mg、125mg、或 150mg 的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。

技术效果

本申请的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐在 ROS1 阳性非小细胞肺癌患者的临床治疗中表现出良好的安全性和有效性，在 ORR、PFS、DCR、DOR 方面体现出优异的治疗效果，同时，眼科不良反应发生率较低，还可产生持久的颅内响应。

本申请的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐对于 CD74-ROS1 基因融合的非小细胞肺癌患者的疗效明显优于其对于非 CD74-ROS1 基因融合的非小细胞肺癌患者的疗效，CD74-ROS1 基因融合患者亚组的 ORR 更高，中位 PFS 更长。

定义

除非另有说明，本申请中所用的下列术语具有下列含义。一个特定的术语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照本领域普通的含义去理解。当本文中出現商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

本申请中，所述 *ROS1* 基因融合可通过 FDA 或 NMPA 批准的检测方法或是非小细胞肺癌诊疗指南推荐的检测方法确定，如实时定量逆转录-聚合酶链式反应 (RT-PCR)、荧光原位杂交 (FISH)、免疫组织化学 (IHC) 和二代测序 (NGS)。

本申请中，所述逆转录-聚合酶链式反应 (RT-PCR) 可采用 FDA 或 NMPA 批准的 *ROS1* RT-PCR 检验试剂盒。

本申请中，除非特别规定，所述临床分期是根据国际抗癌联盟的 TNM 分期标准 (第八版) 划分的。

本申请中，基因融合类型中的 “/” 表示 “和” 的关系。例如，“*TPM3/LRIG3/GOPC-ROS1* 基因融合” 表示患者同时具有 *TPM3-ROS1* 基因融合、*LRIG3-ROS1* 基因融合和 *GOPC-ROS1* 基因融合。

本申请中，抗肿瘤药物治疗中的 “+” 表示联用，“/” 表示 “或” 的关系。例如，“信迪利单抗+顺铂/卡铂+培美曲塞” 表示以下两种用药方案：信迪利单抗、顺铂与培美曲塞三药联用，或者信迪利单抗、卡铂与培美曲塞三药联用。

术语 “治疗” 一般是指获得需要的药理和/或生理效应。该效应根据部分或完全稳定或治愈疾病和/或由于疾病产生的副作用，可以是治疗性的。本文使用的 “治疗” 涵盖了对患者疾病的任何治疗，包括：(a) 抑制疾病的症状，即阻止其发展；或 (b) 缓解疾病的症状，即，导致疾病或症状退化。

术语 “治疗有效量” 意指 (i) 治疗特定疾病、病况或障碍，(ii) 减轻、改善或消除特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状，或 (iii) 延迟本文中所述的特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状发作的本申请化合物的用量。构成 “治疗有效量” 的本申请化合物的量取决于该化合物、疾病状态及其严重性、给药方式以及待被治疗的哺乳动物的年龄而改变，但可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本公开内容而确定。

本申请中，术语 “受试者” 或 “患者” 或 “个体” 可互换使用。在一些实施方案中，所述受试者或患者是哺乳动物。在部分实施方案中，所述受试者或患者是小鼠。在部分实施方案中，所述受试者或患者是人。

术语 “药物组合物” 是指一种或多种本申请的化合物或其药物组合或其盐与药学上可接受的辅料组成的混合物。药物组合物的目的是有利于对受试者给予本申请的化合物或其药物组合。

术语 “单位剂量” 是指含有一定量药品的最小包装单元，例如一盒药有七粒胶囊，则每个胶囊为单位剂量；或者每瓶注射液为单位剂量。

术语 “药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

作为药学上可接受的盐，例如，可以提及金属盐、铵盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与碱性或者酸性氨基酸形成的盐等。

在本文中，除非另有说明，否则术语 “包含、包括和含有 (comprise、comprises 和 comprising)” 或等同物为开放式表述，意味着除所列出的要素、组分和步骤外，还可涵盖其它未指明的要素、组分和步骤。

本申请的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐可通过多种途径给药，包括但不限于口服、直肠、局部、吸入、肠胃外、舌下、阴道内、鼻内、眼内、腹膜内、肌内、皮下、静脉内给药，优选为口服给药。

本申请的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的给药剂量可根据疾病的严重程度、疾病的响应、任何治疗相关的毒性、患者的年龄和健康状态来确定。例如，给予式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的日剂量可为 50 mg~1000 mg，在一些实施方案中，给予式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的日剂量可为 100 mg、200 mg、300 mg、400 mg、500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg 或 1000 mg。式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐可以每日施用一次、两次或更多次。

本申请的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的给药方案可根据药物活性、副作用和患者耐受性等综合确定，可以是连续给药，也可以是间歇给药，例如，其中在若干天的期间内，个体接受每日剂量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐，接着在若干天或更多天的期间，患者不接受每日剂量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。

本申请中，靶病灶疗效采用 RECIST 1.1 标准进行评价。其中，“CR” 表示完全缓解，具体是指除结节性疾病外，所有目标病灶完全消失。所有目标结节须缩小至正常大小 (短轴 < 10 mm)。所有目标病灶均须评价。“PR” 表示部分缓解，具体是指所有可测量目标病灶的直径总和低于基线 ≥ 30%。目标结节总和使用短径，而所有其它目标病灶的总和使用最长直径。所有目标病灶均须评价。“PD” 表示疾病进展，具体是指以整个实验研究过程中所有测量的靶病灶直径之和的最小值为参照，直径和相对增加至少 20% (如果基线测量值最小就以基线值为参照)；除此之外，必须满足直径和的绝对值增加至少 5 mm (出现

一个或多个新病灶也视为疾病进展)。“SD”表示疾病稳定,具体是指靶病灶减小的程度没达到 PR,增加的程度也没达到 PD 水平,介于两者之间,研究时可以直径之和的最小值作为参考。术语“NE”表示不确定,具体是指未记录进展,且:1) 1 个或以上可测量的目标病灶未评价;2) 或所用评价方法与基线不一致;3) 或 1 个或以上目标病灶不能准确测量(如:看不清除,除非由于太小而不能测量);4) 或 1 个或以上目标病灶被切除或辐射,且未复发或增大。

本申请中,颅内响应采用 RANO-BM 标准进行评估。

本申请中,式(I)化合物可以根据 WO2016169030A1 实施例 1 制备,式(II)化合物可以根据 WO2016169030A1 实施例 2 制备。

具体实施方式

为清楚起见,进一步用实施例来阐述本发明,但是实施例并非限制本申请的范围。

实施例 1 临床 II 期试验-式(II)化合物对 ROS1 阳性非小细胞肺癌的安全性和有效性研究

1、试验药物和给药方案

1) 试验药物:式(II)化合物胶囊,具体处方及制备方法参见 WO2020233710A1 实施例 1(处方 1)。

2) 服药方法:

300mg, bid, p.o., 分别于早上、傍晚空腹服用,建议用药前后一小时内不要进食。连续服用 28 天为 1 个周期,直至受试者出现疾病进展或经处理后无法耐受的不良反应。

3) 剂量调整:

如果受试者出现美国立癌症研究所不良事件通用术语标准(NCI CTCAE,第 5.0 版)规定的严重程度为 3 级及以上不良事件,可按以下方法进行剂量调整:

第一次减少剂量:给药方案:250 mg, bid, p.o.;

第二次减少剂量:给药方案:200 mg, bid, p.o.;

如 200mg bid 剂量水平下仍无法耐受,则受试者需终止研究。

2、主要入组标准

1) 年龄≥18岁;

2) ECOG 体力状况:0~1 分;预计生存期超过 3 个月;

3) 主要器官功能正常;

4) 通过组织学或细胞学证明诊断为局部晚期或转移性 NSCLC(依据第八版 TNM 分期标准);

5) 经 RT-PCR 检验确认为 ROS1 阳性;

6) 既往接受过不超过 2 个化疗方案,如使用超过 2 个化疗方案,则筛选期需再次进行活检,检测结果需确认为 ROS1 阳性(NMPA 批准的 ROS1 RT-PCR 检验试剂盒);

7) 距离首次研究用药前 28 天内,经影像学证实,至少有一处脑部病灶除外的可评价的靶病灶(参照 RECIST 1.1 标准进行评价)。

3、评价标准

有效性评价标准:采用 RECIST 1.1 标准进行评价,另对脑转移灶采用 RANO-BM 标准进行评估;

- 主要疗效评价指标:客观缓解率(ORR),即(CR+PR 例数)/总例数,包含完全缓解(CR)和部分缓解(PR);
- 次要疗效评价指标:缓解持续时间(DOR)、无进展生存期(PFS)、疾病控制率(DCR)、总生存期(OS);对脑转移病灶,颅内缓解率(C-ORR)、颅内缓解持续时间(C-DOR)、颅内疾病进展时间(C-TTP)。

安全性评价标准:采用 NCI-CTC AE5.0 标准评价药物的不良反应。

4、试验结果

1) 入组患者

表1. 患者人口统计学信息

指标	合计
病例总数	111
年龄,中位数,周岁	52
范围	28 - 76
<65	94 (84.7%)
≥65	17 (15.3%)
性别	
男	43 (38.7%)

女	68 (61.3%)
民族	
汉族	105 (94.6%)
其他民族	6 (5.4%)
ECOG 评分	
0	32 (28.8%)
1	79 (71.2%)
吸烟史	
从未吸烟	80 (72.1%)
曾经吸烟，但已戒烟	28 (25.2%)
正在吸烟	3 (2.7%)
病理诊断	
肺腺癌	110 (99.1%)
肺鳞癌	0 (0)
其他	1 (0.9%)
临床分期	
III	8 (7.2%)
IV	103 (92.8%)
基线脑转移	33 (29.7%)
基线肝转移	15 (13.5%)
既往治疗史	
手术	28 (25.2%)
化学治疗	48 (43.2%)
放射治疗	9 (8.1%)
其他抗肿瘤治疗	28 (25.2%)
既往化疗线数	
0	65 (58.6%)
1	35 (31.5%)
2	11 (9.9%)
基因融合类型	
<i>CD74-ROS1</i>	27 (24.3%)
<i>SDC4-ROS1</i>	5 (3.6%)
<i>SLC34A2-ROS1</i>	3 (1.8%)
<i>EZR-ROS1</i>	1 (0.9%)
<i>TPM3-ROS1</i>	1 (0.9%)
<i>EZR/TGFBR1-ROS1</i>	1 (0.9%)
<i>EZR/SLC34A2-ROS1</i>	1 (0.9%)
<i>TPM3/LRIG3/GOPC-ROS1</i>	1 (0.9%)

2) 整体有效性

表 2. 有效性评价指标

疗效	合计 (N=111)
最佳疗效	
CR	1 (0.9%)
PR	88 (79.3%)
SD	9 (8.1%)
PD	11 (9.9%)
NE	2 (1.8%)
ORR, %	80.2
95% CI	71.5至87.1
DOR, 月	
中位数	20.3
95% CI	11.0至26.1
DCR, %	88.3
95% CI	80.8至93.6

PFS, 月	
中位数	16.5
95% CI	10.2至27.0
3 个月生存率% (95% CI)	89.8 (82.4, 94.2)
6 个月生存率% (95% CI)	83.2 (74.6, 89.0)
12 个月生存率% (95% CI)	53.8 (42.7, 63.6)

注：CI表示置信区间；有效性评价指标采用RECIST 1.1标准进行评价；95% CI采用Clopper-Pearson法计算；PFS采用Kaplan-Meier法计算。

其中，27例*CD74-ROS1*重排患者表现出显著的治疗效果，1例CR, 23例PR, ORR为88.9%。

3) *CD74-ROS1*基因融合患者与非*CD74-ROS1*基因融合患者

非*CD74-ROS1*基因融合患者包括以下基因融合类型的患者：*SDC4-ROS1*基因融合、*SLC34A2-ROS1*基因融合、*EZR-ROS1*基因融合、*TPM3-ROS1*基因融合、*EZR/TGFBR1-ROS1*基因融合、*EZR/SLC34A2-ROS1*基因融合和*TPM3/LRIG3/GOPC-ROS1*基因融合。

*CD74-ROS1*基因融合患者与非*CD74-ROS1*基因融合患者的疗效对比结果如下：

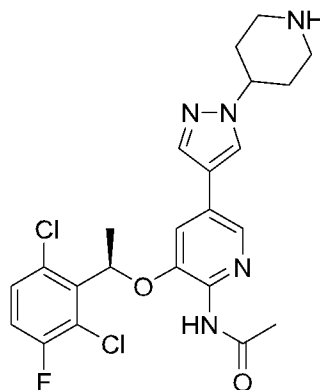
表3. 疗效对比结果

疗效	<i>CD74-ROS1</i> 基因融合 非小细胞肺癌患者	非 <i>CD74-ROS1</i> 基因融合 非小细胞肺癌患者
中位PFS, 月	21.2	10.1

其中，中位 PFS 采用 Kaplan-Meier 法计算。

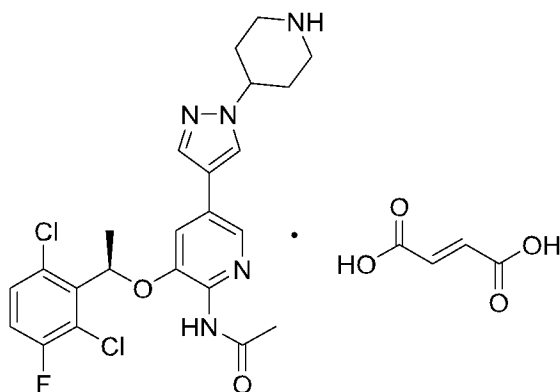
权利要求书

1. 式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗 *ROS1* 基因融合非小细胞肺癌的药物中的用途, 所述 *ROS1* 基因融合选自 *CD74-ROS1* 基因融合、*EZR-ROS1* 基因融合、*SDC4-ROS1* 基因融合、*SLC34A2-ROS1* 基因融合、*TPM3-ROS1* 基因融合、*GOPC-ROS1* 基因融合、*FIG-ROS1* 基因融合、*CCDC6-ROS1* 基因融合、*KDELRL2-ROS1* 基因融合、*LRIG3-ROS1* 基因融合中的一种或几种,



式 (I)

2. 如权利要求 1 所述的用途, 其中, 所述式 (I) 化合物药学上可接受的盐为式 (I) 化合物的富马酸盐; 或者, 所述式 (I) 化合物药学上可接受的盐为式 (II) 化合物,



式 (II)

3. 如权利要求 1 或 2 所述的用途, 其中, 所述 *ROS1* 基因融合选自 *CD74-ROS1* 基因融合、*EZR-ROS1* 基因融合、*SDC4-ROS1* 基因融合、*SLC34A2-ROS1* 基因融合、*TPM3-ROS1* 基因融合、*GOPC-ROS1* 基因融合、*FIG-ROS1* 基因融合、*TGFBR1-ROS1* 基因融合、*LRIG3-ROS1* 基因融合中的一种或几种;
或者, 所述 *ROS1* 基因融合选自 *CD74-ROS1* 基因融合、*SDC4-ROS1* 基因融合、*SLC34A2-ROS1* 基因融合、*EZR-ROS1* 基因融合、*TPM3-ROS1* 基因融合、*EZR/TGFBR1-ROS1* 基因融合、*EZR/SLC34A2-ROS1* 基因融合或 *TPM3/LRIG3/GOPC-ROS1* 基因融合;
或者, 所述 *ROS1* 基因融合选自 *CD74-ROS1* 基因融合、*SDC4-ROS1* 基因融合、*SLC34A2-ROS1* 基因融合、*EZR-ROS1* 基因融合、*TPM3-ROS1* 基因融合中的一种或几种;
或者, 所述 *ROS1* 基因融合选自 *CD74-ROS1* 基因融合。
4. 如权利要求 1-3 任一项所述的用途, 其中, 所述 *ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌是 *ROS1* 基因融合的局部晚期或转移性非小细胞肺癌;
或者, 所述 *ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌是 *ROS1* 基因融合的脑转移性非小细胞肺癌;
或者, 所述 *ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌是 *ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌非鳞癌;
或者, 所述 *ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌是 *ROS1* 基因融合的肺腺癌;
或者, 所述 *ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌是 *ROS1* 基因融合的局部晚期或转移性肺腺癌。
5. 如权利要求 1-4 任一项所述的用途, 其中, 所述 *ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌的临床分期为 III 期或 IV 期。
6. 如权利要求 1-5 任一项所述的用途, 其中, 患有所述 *ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌的患者未接受过治疗;
或者, 患有所述 *ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌的患者未接受过 *ROS1* 抑制剂治疗;
或者, 患有所述 *ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌的患者已接受过一种或两种以上在先治疗方案的

治疗。

7. 如权利要求 6 所述的用途, 其中, 所述在先治疗方案包括癌症根治术治疗、放射治疗或抗肿瘤药物治疗。
8. 如权利要求 6 所述的用途, 其中, 患有所述 *ROS1* 基因融合的非小细胞肺癌的患者既往接受过抗肿瘤药物治疗。
9. 如权利要求 7 或 8 所述的用途, 其中, 所述抗肿瘤药物选自顺铂、卡铂、奈达铂、长春瑞滨、紫杉醇、白蛋白紫杉醇、紫杉醇脂质体、吉西他滨、多西他赛、培美曲塞、依托泊苷、阿替利珠单抗、度伐利尤单抗、纳武利尤单抗、舒格利单抗、贝伐珠单抗、信迪利单抗、Amivantamab、帕博利珠单抗、卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗、特瑞普利单抗、伊匹木单抗、奥希替尼、埃克替尼、吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、达可替尼、阿美替尼、阿帕替尼、伏美替尼、安罗替尼、Mobocertinib、阿来替尼、恩沙替尼、达拉非尼、曲美替尼、Larotrectinib、Capmatinib、Tepotinib、Selpercatinib、赛沃替尼、普拉替尼、Sotorasib、吡咯替尼、血管内皮抑制素中的一种或几种的联合;

或者, 所述抗肿瘤药物治疗选自如下化疗方案: 依托泊苷+顺铂/卡铂、长春瑞滨+顺铂、紫杉醇+顺铂/卡铂、白蛋白紫杉醇+顺铂/卡铂、紫杉醇脂质体+顺铂/卡铂、吉西他滨+顺铂/卡铂、多西他赛+顺铂/卡铂、培美曲塞+顺铂/卡铂、多西他赛或培美曲塞;

或者, 所述抗肿瘤药物治疗选自如下化疗方案: 长春瑞滨+顺铂、紫杉醇+顺铂/卡铂、白蛋白紫杉醇+顺铂/卡铂、紫杉醇脂质体+顺铂/卡铂、吉西他滨+顺铂/卡铂、多西他赛+顺铂/卡铂、培美曲塞+顺铂/卡铂、多西他赛或培美曲塞;

或者, 所述抗肿瘤药物治疗选自如下化疗方案: AC 方案、EP 方案、NP 方案、PC 方案、PP 方案、nab-PP 方案、LP 方案、GP 方案、DP 方案或 AP 方案;

或者, 所述抗肿瘤药物治疗选自如下化疗方案: NP 方案、PP 方案、nab-PP 方案、LP 方案、GP 方案、DP 方案或 AP 方案;

或者, 所述抗肿瘤药物治疗选自如下化疗方案: 多西他赛或培美曲塞;

或者, 所述抗肿瘤药物治疗选自以下免疫治疗用药方案: 纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、阿替利珠单抗、替雷利珠单抗、信迪利单抗、帕博利珠单抗+卡铂+培美曲塞、帕博利珠单抗+卡铂+紫杉醇/白蛋白紫杉醇、卡瑞利珠单抗+卡铂+培美曲塞、卡瑞利珠单抗+卡铂+紫杉醇、信迪利单抗+顺铂/卡铂+培美曲塞、信迪利单抗+顺铂/卡铂+吉西他滨、替雷利珠单抗+顺铂/卡铂+培美曲塞、替雷利珠单抗+卡铂+紫杉醇/白蛋白紫杉醇、阿替利珠单抗+贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇、阿替利珠单抗+顺铂/卡铂+培美曲塞、舒格利单抗+卡铂+培美曲塞或舒格利单抗+卡铂+紫杉醇;

或者, 所述抗肿瘤药物治疗选自以下靶向药物治疗: 奥希替尼、埃克替尼、吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、达可替尼、阿美替尼、阿帕替尼、伏美替尼、安罗替尼、Mobocertinib、阿来替尼、恩沙替尼、达拉非尼、曲美替尼、Larotrectinib、Capmatinib、Tepotinib、Selpercatinib、赛沃替尼、普拉替尼、Sotorasib 或吡咯替尼;

或者, 所述抗肿瘤药物治疗选自单药化疗或双药化疗, 任选地与贝伐珠单抗联合治疗;

或者, 所述抗肿瘤药物选自单药化疗或双药化疗, 所述双药化疗的药物包含铂类药物;

或者, 所述抗肿瘤药物选自单药化疗或双药化疗, 所述单药化疗或双药化疗的药物选自顺铂、卡铂、奈达铂、长春瑞滨、紫杉醇、白蛋白紫杉醇、紫杉醇脂质体、吉西他滨、多西他赛、培美曲塞或依托泊苷。

10. 如权利要求 1-9 任一项所述的用途, 其中, 所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的剂量为 50 mg~1000 mg/天;

或者, 所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的剂量为 200~800 mg/天;

或者, 所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的剂量为 500 mg/天;

或者, 所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的剂量为每次 250mg, 每日两次;

或者, 所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的剂量为 600mg/天;

或者, 所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的剂量为每次 300mg, 每日两次;

或者, 所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的剂量为 400mg/天;

或者, 所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的剂量为每次 200mg, 每日两次。

11. 如权利要求 1-10 任一项所述的用途, 其中, 所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的给药周期为 28 天。
12. 如权利要求 1-11 任一项所述的用途, 其中, 所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐是作为单一活性剂使用。
13. 如权利要求 1-12 任一项所述的用途, 其中, 所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐可以是包含治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

14. 如权利要求 13 所述的用途，其中，所述药物组合物为单位剂量药物组合物。
15. 如权利要求 14 所述的用途，其中，所述单位剂量药物组合物包含 10mg~300mg 的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐：
 - 或者，所述单位剂量药物组合物包含 25mg~200mg 的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐；
 - 或者，所述单位剂量药物组合物包含 50mg~150mg 的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐；
 - 或者，所述单位剂量药物组合物包含 50mg、100mg、125mg、或 150mg 的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/108855

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/4545(2006.01)i; A61P35/04(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC:A61K31; C07D401; A61P35

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CJFD, CNTXT, ENTXT, ENTXTC, VEN, WPABSC, CNKI, PUBMED, 必应, bing, 万方, WANFANG, STN reg, STN caplus, 百度, BAIDU: 肺癌, 吡啶胺, ROS1, 非小细胞肺癌, NSCLC, unecritinib, lung cancer, NON-SMALL CELL LUNG CANCER, STN结构检索, STN structural search, 1418026-92-2, 1707006-39-0.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020233710 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) 26 November 2020 (2020-11-26) description, p. 2, paragraph 2 to p. 11, paragraph 13	1-15
X	CN 104557870 A (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) 29 April 2015 (2015-04-29) claims 1-10	1-15
X	CN 103263416 A (GMAX BIOPHARM CO., LTD.) 28 August 2013 (2013-08-28) claims 1-10	1-15
PX	LU, Shun et al. "Efficacy, safety and pharmacokinetics of Unecritinib (TQ-B3101) for patients with ROS1 positive advanced non-small cell lung cancer: a Phase III Trial" <i>Signal Transduction and Targeted Therapy</i> , Vol. 8, No. 249, 30 June 2023 (2023-06-30), pp. 1-11 abstract, and Discussion	1-15



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 October 2023

Date of mailing of the international search report

31 October 2023

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District,
Beijing 100088

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/108855

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2020233710	A1	26 November 2020	BR	112021023445	A2	11 January 2022
				MX	2021014166	A	04 January 2022
				CN	113747900	A	26 November 2020
CN	104557870	A	29 April 2015	CN	CN104557870	B	08 December 2017
CN	103263416	A	28 August 2013	None			

A. 主题的分类		
A61K31/4545(2006.01)i; A61P35/04(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
IPC:A61K31; C07D401; A61P35		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
CJFD,CNTEXT,ENTXT,ENTXTC,VEN,WPABSC,CNKI,PUBMED,必应, 万方, STN reg,STN caplus, 百度:肺癌,吡啶胺,ROS1, 非小细胞肺癌, NSCLC, unecritinib,lung cancer, NON-SMALL CELL LUNG CANCER, STN结构检索, 1418026-92-2, 1707006-39-0。		
C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2020233710 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO LTD) 2020年11月26日 (2020 - 11 - 26) 说明书第2页第2段-第11页第13段	1-15
X	CN 104557870 A (正大天晴药业集团股份有限公司) 2015年4月29日 (2015 - 04 - 29) 权利要求1-10	1-15
X	CN 103263416 A (杭州鸿运华宁生物医药工程有限公司) 2013年8月28日 (2013 - 08 - 28) 权利要求1-10	1-15
PX	Shun Lu 等. "Efficacy, safety and pharmacokinetics of Unecritinib (TQ-B3101) for patients with ROS1 positive advanced non-small cell lung cancer: a Phase I/II Trial" Signal Transduction and Targeted Therapy, 第8卷, 第249期, 2023年6月30日 (2023 - 06 - 30), 第1-11页 摘要, 讨论	1-15
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
★ 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “D” 申请人在国际申请中引证的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期	
2023年10月29日	2023年10月31日	
ISA/CN的名称和邮寄地址	授权官员	
中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	陈振中	
	电话号码 (+86) 020-28957133	

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/108855

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2020233710	A1	2020年11月26日	BR	112021023445	A2	2022年1月11日
				MX	2021014166	A	2022年1月4日
				CN	113747900	A	2020年11月26日
CN	104557870	A	2015年4月29日	CN	CN104557870	B	2017年12月8日
CN	103263416	A	2013年8月28日		无		